

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen

Direktor: Prof. Dr. N. Henning

Die Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen bei der akuten Pankreatitis

(Tierexperimentelle Untersuchungen). *)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität

zu Erlangen



Vorgelegt von

Dulmar G. de Carvalho

Belo Horizonte, Minas Gerais,

Brasilien

Dekan: Prof. Dr. med. N. Henning

Referent: Prof. Dr. med. N. Henning

Datum der Promotion: 14. 5. 1958

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. N. HENNING)

Die Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen bei der akuten Pankreatitis (Tierexperimentelle Untersuchungen)

I. Mitteilung: Methodik und Beeinflussbarkeit der Blutamylase*

Von

K. HEINKEL und D. G. de CARVALHO

Mit 10 Textabbildungen

(Eingegangen am 5. August 1958)

Die akute Pankreatitis und die Pankreasnekrose werden relativ selten beobachtet. Die Krankheitsbilder fanden großes Interesse, weil die klinischen Erscheinungen dramatisch ablaufen und ein rasches Eingreifen erforderlich machen^{7, 20}. Mit zunehmender Erfahrung hat sich die Therapie grundsätzlich gewandelt.

Während man im Beginn des Jahrhunderts den chirurgischen Eingriff als lebensrettend ansah, kam man später zu der Erkenntnis, daß die konservative Therapie weitaus günstigere Resultate brachte^{21, 24, 23, 32}. Nach einer Sammelstatistik von HESS^{17, 18} starben von 1345 Fällen mit akuter Pankreasnekrose bei chirurgischer Therapie 45%. Konservativ behandelt (1097 Patienten) betrug die Mortalität 18%. Einzelne Autoren (ZENKER³⁶ u. a.) beobachteten eine Sterblichkeit unter 3% bei konservativem Verhalten. Ein chirurgisches Eingreifen soll nach den neueren Berichten nur bei Komplikationen erfolgen^{1, 13, 19, 31}.

Als moderne Therapie der akuten Pankreatitis und Pankreasnekrose gilt die Einhaltung einer strikten, absoluten Nahrungskarenz in Form einiger Hunger- und Dursttage (Lit. bei HENNING u. HEINKEL¹⁴). Zur Bekämpfung des initialen Kreislaufversagens müssen Plasma- und Bluttransfusionen, Sauerstoffzelt, zentral und peripher wirkende Kreislaufmittel eingesetzt werden. Eine kontinuierliche Magensaftabsaugung nach WANGENSTEIN soll die physiologische Wirkung der Magen-Salzsäure auf das Duodenum (Sekretinproduktion) aufheben und der Darmatonie vorbeugen. Atropin, Banthin, Buscopan oder Pendiomid hemmen die vagale Sekretionsanregung. Zur Schmerzbehandlung sind Nitritpräparate dem

* D 29.

Morphin vorzuziehen. Grenzstrangblockade, Periduralanaesthesie der Nn. splanchnici und intravenöse Novocaininjektionen sind empfohlen worden. Zur Infektionsverhütung und -bekämpfung gibt man Antibiotica. Störungen des Mineralhaushaltes sind durch eine angepaßte Substitutions-therapie auszugleichen. Ascites und Pleuraexsudat sollen wegen des großen Fermentgehaltes entfernt werden.

Die kritische Sichtung dieser therapeutischen Maßnahmen zeigt, daß eine Kausalthherapie der akuten Pankreatitis und Pankreasnekrose nicht existiert. Im Vordergrund steht die Beseitigung lebensbedrohlicher Fehlregulationen des Kreislaufes und des Mineralhaushaltes. Eine vergleichende Untersuchung der verschiedensten therapeutischen Maßnahmen ist nur schwer möglich. Die lebensbedrohliche Situation verlangt eine polypragmatische Therapie, so daß die Wirkung der einzelnen Komponenten nicht abgegrenzt werden kann. Die wechselnde Schwere der Erkrankungen und die außergewöhnlichen Schwierigkeiten, Organveränderungen *intra vitam* objektiv zu erfassen und zu beurteilen, machen es erforderlich, einzelne therapeutische Maßnahmen im Tierexperiment zu testen.

Der Hund gilt in der experimentellen Pankreasforschung als klassisches Versuchstier. Ausgedehnten Untersuchungsreihen, wie sie zur vergleichenden Beurteilung erforderlich sind, stehen neben anderen Nachteilen der hohe Kostenaufwand entgegen. Aus diesem Grund haben HENNING u. HEINKEL¹⁵ (1952) die weiße Ratte für tierexperimentelle Pankreasuntersuchungen empfohlen. Die Erzeugung einer akuten hämorrhagischen und im weiteren Verlauf eitrigen Pankreatitis durch Injektionen von Gallensäurelösungen in den Pankreasgang der Ratte wurde von HEINKEL⁸ mitgeteilt. Wir haben diese Versuchsanordnung benutzt, um die Frage zu beantworten, ob bestimmte Therapiemaßnahmen einen Effekt auf diese akute experimentelle Pankreatitis der weißen Ratte ausüben.

Material und Methodik

Bei 108 weißen Ratten im Gewicht von 130—250 g wurde experimentell eine akute Pankreatitis erzeugt. Jeweils 3 Ratten wurden am gleichen Tag in den Versuch eingesetzt. Ein Tier diente als Kontrolle, die beiden anderen erhielten die zu prüfenden Medikamente.

I. Erzeugung der akuten Pankreatitis nach HEINKEL⁸

Die Ratten werden in einem Narkosekasten mit Äther betäubt und dann in Rückenlage auf einem Operationstisch fixiert. Sprüht man Liquidoplast* auf das Fell, so wird ein Enthaaren der Bauchhaut über-

* Flüssiger Verbandstoff der Fa. Hammer und Co., Hamburg. Wir danken für die Überlassung der Versuchsmuster.

flüssig. Neben dem Klebeeffekt auf die Haare besteht eine geringe antiseptische Wirkung. Wir eröffnen die Bauchhöhle 3—4 cm in der Mittellinie. Der Ductus choledochus läßt sich gut darstellen und mit einer Gefäßklemme verschließen, wenn die Leber mit einer anatomischen Pinzette angehoben und das Duodenum in Papillennähe (Papilla Vateri) mit einer Pinzette leicht nach caudal gezogen wird. Die Gefäße müssen geschont werden. Eine abgestumpfte Kanüle (1,5 mm ϕ) wurde nach der von HEINKEL⁸ beschriebenen Technik in den Ductus choledochus eingeführt (Abb. 1). Über ein besonderes Manometersystem können Drucke bis 70 cm H₂O oder bis 300 mm Hg ausgeübt werden. Die Infusionsmenge ist auf 0,01 ml bestimmbar.

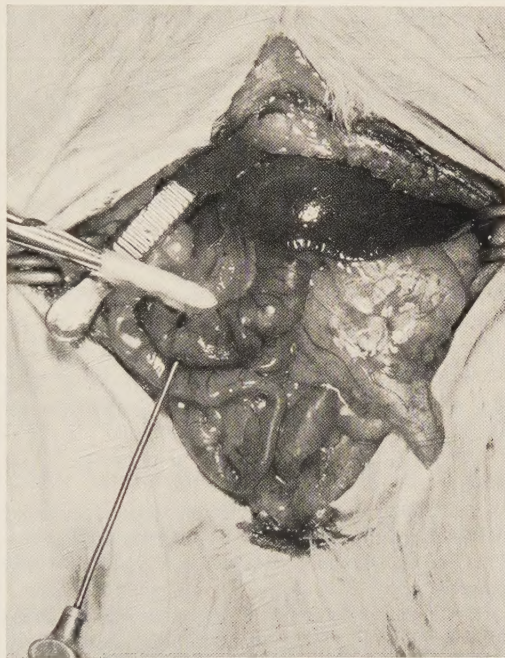


Abb. 1. Versuchsanordnung zum Zeitpunkt der Infusion: Die Kanüle liegt im Choledochus, der Gallengang ist abgeklemmt, ein Rückfluß der Infusionslösung durch Klemme um die Nadel verhindert

Nach der Infusion wurden Nadel und Choledochusklammer entfernt und eine Revision des gesamten Pankreas vorgenommen. Zur Kontrolle des Pankreaskörpers und Pankreasschwanzes war

es notwendig, die Milz kurzzeitig vorzulagern. Die Operation endete mit einem schichtweisen Verschuß der Bauchdecke (Muskel und Peritoneum mit Catgut, Fell mit Seide in Knopfnähten). Anschließend sprühten wir erneut Liquidoplast auf und brachten die Versuchstiere nach Abtrocknung des flüssigen Wundverbandes in einen gereinigten Käfig.

Als Infusionslösung kamen bei den ersten Versuchen Galledisperslösungen* in 0,1- und 0,5%iger Konzentration zur Anwendung. Die weiteren Versuche wurden mit einer 0,25%igen wäßrigen Lösung von taurocholsaurem Natrium ausgeführt. Bei 3 Versuchstieren dieser Reihe injizierten wir 0,75 ml physiologische Kochsalzlösung, weitere

* Die Substanz wurde uns freundlicherweise von der Fa. Kali-Chemie, Hannover, überlassen.

3 Kontrollen wurden der Operation ohne Injektion unterworfen. 7 Tiere starben kurz nach dem Eingriff, 4mal ergänzten wir die Gruppen. Die

Tabelle 1. *Behandlungsmaßnahmen zur experimentellen Überprüfung der Wirksamkeit auf die akute experimentelle Pankreatitis*

Medikament	Applikationsart	Zahl der Versuche
Bayer A 128*	i.p.	14
	i.v.	13
Buscopan**	i.p.	5
SP 366+	i.p.	14
Terramycin++	i.p.	13
Supracillin+++	i.p.	4
	s.c.	6
Novocain	i.v.	4
Adrenalin	s.c.	1
Kontrollen		34

Gesamtzahl: 108

* Bayer A 128, ein Proteinasenhemmstoff, stellen uns die Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, zur Verfügung.

** Buscopan erhielten wir von der Fa. C. H. Boehringer und Sohn, Ingelheim.

+ SP 366, ein Spasmolyticum mit atropinähnlicher Wirkung stand als Versuchspräparat der Fa. Dr. K. Thomae, Biberach a. d. Riß zur Verfügung.

++ Terramycin erhielten wir von der Fa. C. Pfizer (durch Fa. C. H. Boehringer u. Sohn, Ingelheim).

+++ Supracillin lieferte die Fa. Grünenthal, Stolberg.

Wir danken allen Firmen für die Unterstützung.

2,0 ml einer 0,5%igen Stärkelösung 30 min bei 37°C im Konstantwasserbad inkubiert. Die Unterbrechung der Fermentaktivität erfolgte mit 1 ml 20%iger Sulfo-salizylsäure. Das ausgefällte Eiweiß wurde abzentrifugiert. In 2 Kontrollröhrchen (0,5 ml Natriumcitrat und Substrat) wurde die aktuelle Stärkekonzentration ermittelt.

Methode A: Kolorimetrische Bestimmung des nicht abgebauten Stärkerestes. Vom Überstand werden je 0,15 ml in 10,0 ml einer schwefelsauren Jodlösung gegeben und die Blaufärbung bei 560 m μ gemessen (HEINKEL¹⁰). Auf einer Spezialskala, aus mehreren Subtraktionsskalen zusammengesetzt, konnte der Stärkeabbau im Meßansatz in Milligramm abgelesen werden.

Berechnung der Fermentaktivität: Multipliziert man das Meßergebnis (Stärkeabbau in Milligramm des Meßansatzes) mit 23,5, so erhält man den Stärkeabbau für den Gesamtfermentansatz bzw. von 0,025 ml Vollblut. Weitere Multiplikation mit 4000 ergibt die Aktivität für 100 ml Blut.

Zusammengefaßt: Kolorimetrisches Meßergebnis $\times$ 94 = Stärkeabbau in Gramm-Prozent 37°/30 min. Diese Ergebnisse werden im folgenden als Werte nach Methode A bezeichnet.

verschiedenen Behandlungsmaßnahmen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

II. Fermentbestimmung

Kontrolle des Blut-amylasespiegels: Die Amylasekonzentration des Blutes wurde vor der Operation, während der Narkose, nach Abschluß der Operation und bis 2mal täglich im postoperativen Verlauf kontrolliert. Die Bestimmung der Amylaseaktivität wurde nach HEINKEL⁹ durch simultane Messung des verbleibenden Stärkerestes und der neuentstandenen reduzierenden Substanzen aus einem Fermentansatz bestimmt.

Methode. 0,025 ml Schwanzvenenblut wurden in 0,5 ml 4%iges, neutrales Natriumcitrat gegeben und mit

Methode B: Bestimmung der neuentstandenen reduzierenden Substanzen. Der verbliebene Überstand des Fermentansatzes (nach Entnahme von 0,15 ml zur kolorimetrischen Bestimmung des Stärkeabbaues) wurde sorgfältig in Reagensgläser (15 × 170 mm) dekantiert und nach Zufügen von 3,0 ml alkalischem 3,5-Dinitrosalizylsäurereagens exakt 5 min im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Verdünnen mit 11,6 ml Aqua dest. wurde die Farbintensität bei 560 m μ im lichtelektrischen Kolorimeter* (s. o.) gemessen. Auf einer Mengenskala konnten wir die neuentstandenen reduzierenden Substanzen, auf Milligramm Maltose bezogen, durch Messung gegen den Substratleerwert ablesen.

Berechnung der Fermentaktivität: Die Entnahme von 0,15 ml Meßansatz vom Fermentansatz wurde durch Multiplikation mit 1,04 ausgeglichen. Weitere Multiplikation mit 4000 ergibt die Amylaseaktivität des Blutes in Milligramm neuentstandener, reduzierender Substanzen, bezogen auf Maltose, in 30 min bei 37°C für 100 ml Blut (g-%). Wir bezeichnen im folgenden die nach diesem Verfahren ermittelten Zahlen als Werte nach Methode B. Der Blutzucker wurde vernachlässigt, da er mit der wenig empfindlichen Methode nicht erfaßt werden konnte.

Lösungen:

1. 4%iges neutrales Natriumcitrat: 4,0 g neutrales Natriumcitrat ad 100,0 Aqua dest.;

2. Substrat: 2,5 g Amylum solubile werden in etwa 10 ml 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und unter Schütteln in etwa 450 ml kochende, 0,9%ige Kochsalzlösung gegeben. Mit der übrigen Kochsalzlösung von insgesamt 500 ml wird der Stärkerest überführt. Man erhitzt weiter für 5 min über einer kleinen Flamme.

3. 20%ige Sulfosalizylsäure: 20,0 g Sulfosalizylsäure in Aqua dest. ad 100,0 ml gelöst.

4. Jodlösung: 450 ml Aqua dest., 45 ml 20%ige H₂SO₄, 5 ml n/10 Jodlösung. Das Reagens ist nur wenige Tage haltbar.

5. Alkalisches 3,5-Dinitrosalizylsäurereagens: 10,0 3,5-Dinitrosalizylsäure, 176 g NaOH in rotules und 300 g Natrium-Kalium-Tartrat werden in Aqua dest. gelöst, zusammengegeben und auf 3000 ml aufgefüllt.

Die Herstellung der Skala zur kolorimetrischen Bestimmung der Amylaseaktivität (Methode A) wurde von HEINKEL¹⁰ beschrieben. Bei der Skalenaufstellung für die 3,5-Dinitrosalizylsäurereaktion (Methode B) geht man sinngemäß von einer 0,1%igen Maltoselösung in 0,9% NaCl-Lösung aus. Die Reaktion folgt der obigen Methode mit 1 ml Testlösung. Das Substrat darf durch H₂O ergänzt werden. Wir benutzten zur Skalenzeichnung Vordrucke mit Nomogramm**.

Ergebnisse

Die Infusion einer 0,25%igen wäßrigen Natrium-Taurocholsäurelösung in das Pankreasgangsystem der Ratte erzeugt morphologische Veränderungen, die im Beginn einem Pankreasödem, später einer akuten, hämorrhagischen Pankreatitis entsprechen. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine abszedierende Pankreatitis (Abb. 2). Häufig kommt es zu großflächigen Nekrosen (Abb. 3). Die Art und Schwere der morpho-

* Wir benutzten das lichtelektrische Kolorimeter Medico IV der Fa. Dr. B. Lange, Berlin-Zehlendorf, mit einer 10 ml Rundküvette.

** Hersteller: Dr. B. Lange, Berlin-Zehlendorf.

logischen Veränderungen ist von der Überlebensdauer abhängig. Schwerste dystrophische Alterationen sahen wir 8—10 Tage nach der Infusion der gewebeschädigenden Flüssigkeit (Abb. 4). — Als Folge einer

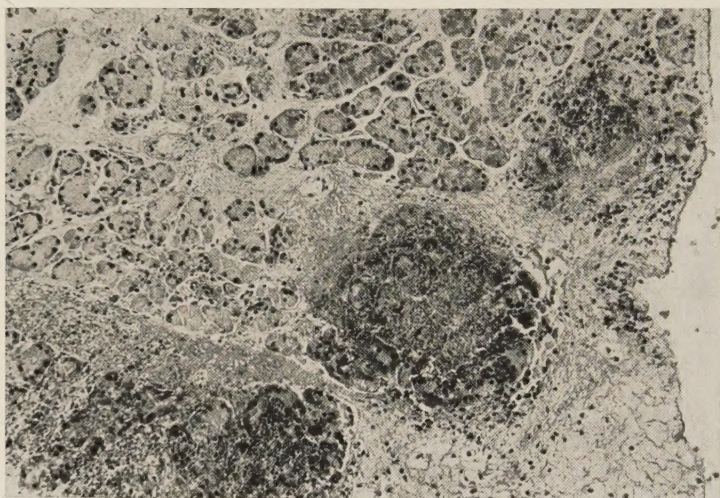


Abb. 2. Akute, experimentelle Pankreatitis, Spontanotod nach 48 Std. Ödem, Hämorrhagie, Verlust der bas. Basophilie, beg. Abscedierung. Färbung: HE, Vergr. 120mal

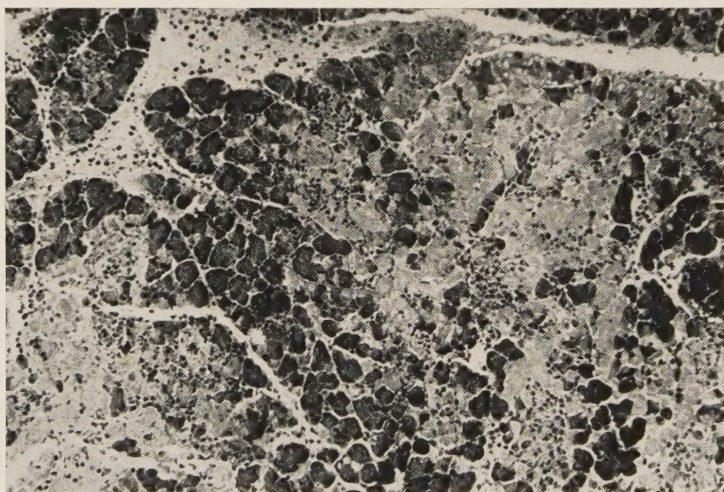


Abb. 3. Akute, experimentelle Pankreatitis, Spontanotod nach 24 Std. Frische, herdförmige Nekrosen, geringes Ödem. Färbung: HE, Vergr.: 120mal

Veränderung der Papilla Vateri kam es in einigen Fällen zu einer extremen Dilatation des Choledochus (Abb. 5). Trat im Frühstadium der Versuche spontan der Tod ein, so fanden wir fast regelmäßig Spuren oder reichliche Mengen eines hämorrhagischen Ascites.

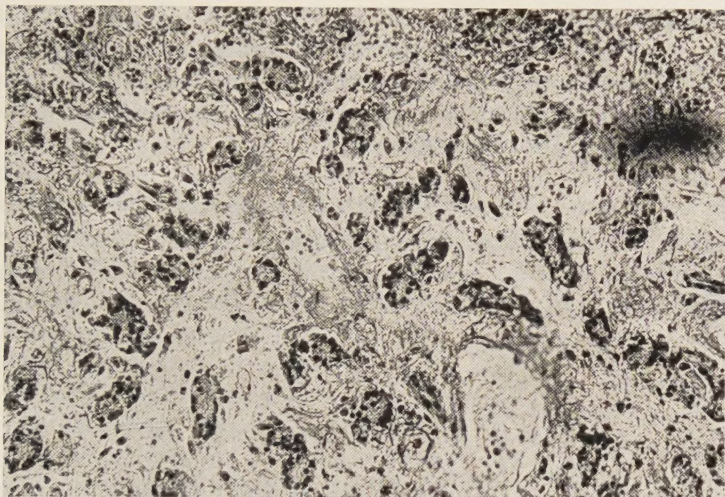


Abb. 4. Zustand nach akuter, experimenteller Pankreatitis; nach 9 Tagen getötet. Weitgehender Ersatz des Drüsenparenchyms durch mesenchymales Gewebe. Färbung: HE. Vergr. 120mal



Abb. 5. Versuch 59: Spontanotod nach 17 Tagen. Behandlung: Terramycin intraperitonea 100 mg/kg. Extrem erweiterter Ductus choledochus (1,5 cm) bis zur Porta hepatis zu verfolgen, gelblich-wäßrige Flüssigkeit enthaltend. Vergr.: 1,7mal

Die bakteriologische Kontrolle der Infusionslösung ergab *Bacterium pyocyaneum*. Wir prüften die Wirkung des bakterienfreien Gallensäurefiltrates und erhielten die gleichen Folgen an der Bauchspeicheldrüse der Versuchstiere. Die Bakterienbesiedlung kann zur Beurteilung der akuten Erscheinungen vernachlässigt werden.

I. Das Verhalten der Blutamylase während der experimentellen Pankreatitis

Beobachtungen bei Kontrolltieren. Nach dem Eingriff trat bei 31 von 34 Versuchen (91%) rasch eine Konzentrationszunahme der Blutamylase ein. Überlebten die Tiere 12 Std, so ließ sich eine weitere Vermehrung der

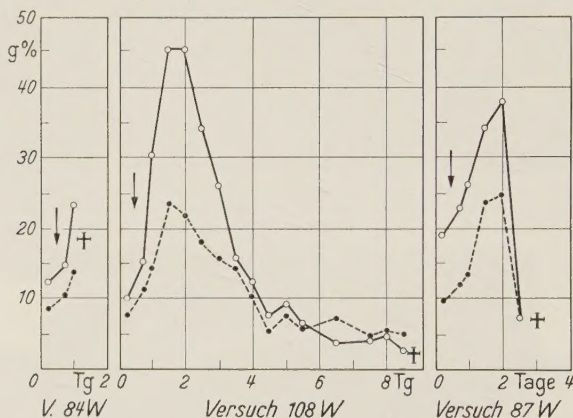


Abb. 6. Blutamylasekonzentration im Verlauf der akuten experimentellen Pankreatitis. Kontrolltiere. † Spontanwert, ○—○ Aktivität nach Methode A, •—• Aktivität nach Methode B, ↓ Operation

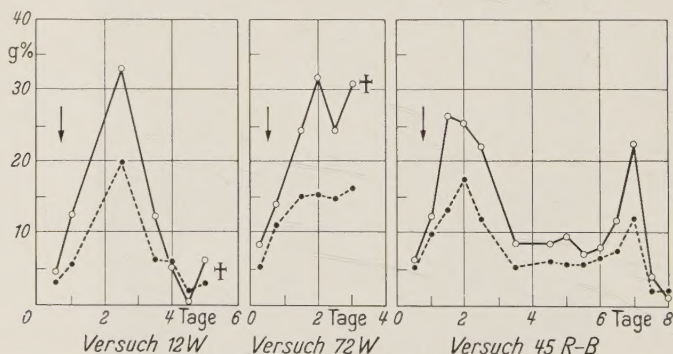


Abb. 7. Blutamylasekonzentration im Verlauf der akuten experimentellen Pankreatitis. † Spontanwert, ○—○ Aktivität nach Methode A, •—• Aktivität nach Methode B, ↓ Operation

Blutamylase nachweisen. Die Größe des Anstieges erlaubte keine Aussage über die Schwere der Erkrankung. Abb. 6 (Versuch 84 W) gibt die Analysenwerte eines Tieres wieder, das innerhalb 16 Std ad exitum kam. Ein besonders großer Konzentrationsanstieg wurde im Versuch 108 W

(Abb. 6) beobachtet (10 von 34 Tieren (30%) starben innerhalb der ersten 24 Std). Kam es zu einer Steigerung der Amylase, so wurde das Maximum bei allen Kontrollversuchen innerhalb von 36 Std erreicht. Zeitlich folgte der Fermententgleisung ein „Amylasesturz“ (Abb. 6, Versuch 108 W und 87 W), der so ausgeprägt sein konnte, daß vorübergehend eine Amylaseaktivität mit den angewandten Methoden nicht nachweisbar war (Versuch 12 W, Abb. 7). 6mal starben die Tiere spontan im Amylasesturz (Abb. 6, Versuch 87 W). Nur im Versuch 72 W (Abb. 7) fehlte ein kurzdauerndes Maximum. Das Tier verstarb 48 Std nach dem Eingriff. — Im weiteren Verlauf der experimentellen Erkrankung normalisierte sich der Blutfermentspiegel. 6 Ratten (18%) gingen während dieser Phase ein. Die Änderungen des Gehaltes an Amylase im Blut ließen eine biphasische Regulation vermuten. Selten (2mal) folgte nach einem Intervall von 4 Tagen eine erneute Fermentaushwemmung in das Blut. Der Versuch 45 R—B (Abb. 7) und 46 R (Abb. 8) zeigte einen auffallend hohen 2. Amylasegipfel mit folgendem Amylasesturz bis zur extremen Erniedrigung. Autopsisch fehlte in diesem Stadium makroskopisch und mikroskopisch ein besonderer pathologischer Befund. Bei 4 der 34 Kontrolltiere (12%) vermißten wir deutliche Folgen im Blutfermenthaushalt.

Die beschriebenen Veränderungen waren sowohl durch die Messung des verbleibenden Stärkerestes (Methode A) als auch an den neuentstandenen reduzierenden Substanzen (Methode B) nachzuweisen. Aktivitätswerte nach Methode B ergaben im Durchschnitt nur 60% der Ergebnisse nach Methode A.

Von HEINKEL⁹ wurde der Normalbereich und die Schwankungsbreite der Blutamylase bei 99 Inzuchtratten nach Methode A mit $11,7 \text{ g.-%} \pm 8,25 \text{ g.-%}$ ($\pm 3\sigma$) Stärkeabbau, nach Methode B mit $7,2 \text{ g.-%} \pm 4,55 \text{ g.-%}$ ($\pm 3\sigma$) bestimmt. Für die Beurteilung der vorliegenden Versuchsreihe war es von Bedeutung, ob die Änderungen des Blutamylasegehaltes durch statistische Auswertung zu sichern waren. Wir errechneten aus den Höchstwerten des Blutamylasespiegels nach Infusion das arithmetische Mittel und die Streuung σ (Tabelle 2). Die Streuung der Differenz (KOLLER²²) wurde nach der Formel

$$\sigma_{\text{Diff}} = \sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_2} + \frac{\sigma_2^2}{n_1}} \quad 1$$

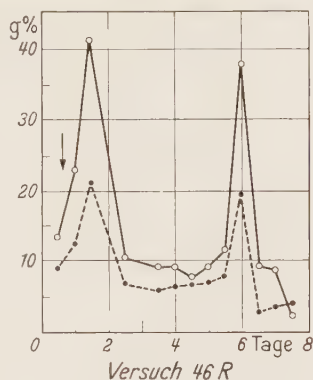


Abb. 8. Blutamylase im Verlauf der akuten experimentellen Pankreatitis. Therapie: Bayer A 128 i.v. 2000 IE (10 mg) pro kg Körpergewicht. $\circ$ Aktivität nach Methode A, $\bullet$ Aktivität nach Methode B, $\downarrow$ Operation

berechnet (Tabelle 2)*. Für eine statistische Sicherung der Mittelwertsdifferenzen (99.73% Überschreitungswahrscheinlichkeit) mußten die gefundenen Unterschiede größer als das 3,07fache von σ_{Diff} sein (KOLLER²²). Da dies der Fall war, ist statistisch gesichert, daß die Amylasewerte nach der Infusion von Natrium-Taurocholsäurelösung größer sind als die Werte bei Normaltieren (Tabelle 2).

Tabelle 2. *Ergebnisse statistischer Berechnungen für die Veränderungen der Blut-amylase bei der experimentellen Pankreatitis*

Gruppen	Zahl n	Methode A		Methode B	
		M g-%	σ g-%	M g-%	σ g-%
I Normalwerte nach HEINKEL ⁹	99	11,7	2,75	7,2	1,52
II Maxima nach exper. Pankreatitis (Kontrollen)	24	26,22	7,1	15,74	3,95
III Minima nach exper. Pankreatitis	16	7,15	5,53	6,44	2,94
$3,07 \cdot \sigma_{\text{Diff}}$ (Gruppe I und II)		2,78 g-%		1,55 g-%	
$M_{II} - M_I$		14,5 g-%		8,54 g-%	
$3,07 \cdot \sigma_{\text{Diff}}$ (Gruppe I und III)		2,71 g-%		1,455 g-%	
$M_{III} - M_I$		— 4,55 g-%		— 0,76 g-%	

In der 2. Phase der Pankreasschädigung ergaben sich z. T. extrem niedrige Blutamylasekonzentrationen. Die errechneten Mittelwerte der Minima sind in Tabelle 2 eingetragen. Während sich die Amylaseaktivität nach Methode A im Versuchsverlauf signifikant gegenüber Normaltieren erniedrigte, ließ sich für die Werte nach Methode B kein Unterschied beweisen (Tabelle 2).

II. Die Beeinflussung der Blutamylase im Verlauf der experimentellen Pankreatitis

1. **Behandlung mit einem Proteinasehemmstoff intraperitoneal (Bayer A 128).** 10000 IE oder 50 mg/kg Körpergewicht Bayer A 128 täglich intraperitoneal injiziert hatten auf die Veränderungen der Blut-amylase während der experimentellen Pankreatitis keinen erkennbaren Einfluß. 7 von 14 Versuchen zeigten eine rasche Zunahme der Amylasekonzentration. 4 dieser Tiere starben spontan während der initialen Phase.

* Auf eine Wiedergabe der Einzel- und Zwischenergebnisse zur statistischen Bewertung muß aus Raumangel verzichtet werden.

2mal stieg die Blutamylase verzögert an (Abb. 9, Versuch 4 R). Bei 2 Tieren blieben die Blutfermentwerte unbeeinflusst.

2. Behandlung mit Bayer A 128 intravenös. Wir injizierten bei 13 Versuchen täglich 0.4 ml/200 g Körpergewicht Bayer A 128 intravenös (2000 IE = 10 mg/kg). In allen Versuchen kam es zu einer so-

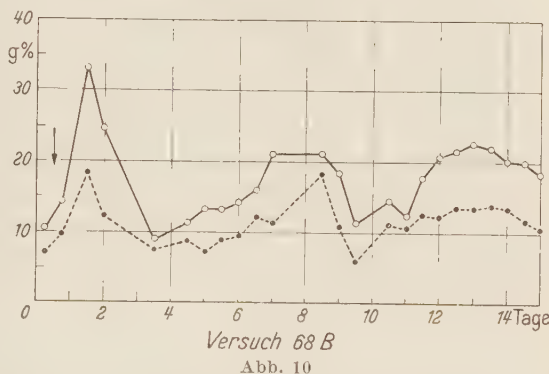
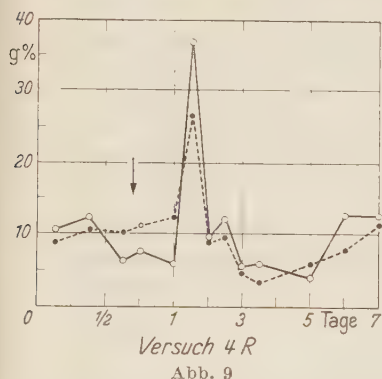


Abb. 9. Blutamylasekonzentration im Verlauf der experimentellen Pankreatitis. Therapie: Bayer A 128 i.p. 10000 IE (50 mg) pro kg Körpergewicht täglich. ○—○ Aktivität nach Methode A, ●—● Aktivität nach Methode B, ↓ Operation

Abb. 10. Blutamylasekonzentration im Verlauf der akuten experimentellen Pankreatitis. Therapie: Terramycin i.p. 1000 mg/kg Körpergewicht täglich (am 15. Versuchstag getötet). ○—○ Aktivität nach Methode A, ●—● Aktivität nach Methode B, ↓ Operation

fortigen Erhöhung der Blutamylasekonzentration. 11 der 13 Tiere starben während der initialen Phase. Nur 2 Tiere überlebten bis 7 Tage. In diesen Versuchen war der 2. Amylaseanstieg besonders deutlich (vgl. Abb. 8).

3. Behandlung mit SP 366* intraperitoneal. 14 Tieren wurde täglich 1 ml (5 mg) SP 366 intraperitoneal appliziert (25 mg/kg). Nur bei 3 der 14 Versuche sahen wir den sofortigen Blutamylaseanstieg der Kontrollen. Der Blutamylasegehalt blieb 5mal bis über 12 Std unverändert. 9 Tiere starben während der Fermententgleisung. Bis auf die genannten Abweichungen entsprachen die Versuche den Kontrollen.

4. Behandlung mit Terramycin. Terramycin zur intravenösen Anwendung (100 mg/kg) injizierten wir täglich 5 operierten Versuchstieren. Weitere 8 Tiere erhielten die gleiche Dosis Terramycin zur intramuskulären Anwendung. Während kurz nach der Injektion des zur intravenösen Applikation vorgesehenen Terramycins die Tiere eine starke Kyphose mit extremer Einziehung des Abdomens aufwiesen, fehlte diese Reaktion bei der Verwendung des intramuskulär applizierbaren Medikamentes. Im Beginn der Versuche setzte eine sofortige Erhöhung der Blutamylase ein. Nur bei einem Versuch war die Reaktion unbedeutend.

* Spasmolyticum mit atropinähnlicher Wirkung (vgl. Tabelle 1).

3 Tiere starben innerhalb der ersten 12 Std. wobei nur 1mal das Maximum nicht überschritten wurde. Ein deutlicher 2- bzw. 3gipfliger Kurvenverlauf war bei 7 der 13 Versuche zu erheben (Abb. 10, Versuch 68 B).

5. Behandlung mit Supracillin* intraperitoneal (1 Amp kg). Alle 4 Versuchstiere dieser Reihe starben kurz nach der Operation und intraperitonealen Injektion. Wir verwendeten Supracillin zur intramuskulären Anwendung. Wenige Minuten nach der Applikation bestand eine Tachypnoe und kurz ante mortem eine Schnappatmung. Die Beeinflussung des Blutamylasespiegels konnte wegen des Frühtodes nicht verfolgt werden. Kontrollen an Normaltieren bestätigten, daß die Injektion allein zum Tode führte, was auf die sfache Überdosierung zurückgeführt werden kann. (DL₅₀ bei der Maus ca. 120 mg kg.)

6. Behandlung mit Supracillin* subcutan. 6 Tieren injizierten wir täglich 1 Ampulle kg Körpergewicht Supracillin zur intramuskulären Anwendung subcutan an den Hinterläufen. Bei 5 der 6 Tiere beobachteten wir die bei den Kontrollversuchen gesehenen Veränderungen der Blutamylase. 1 Tier starb kurz nach der 1. Injektion.

7. Behandlung mit Buscopan intraperitoneal. Bei 5 Versuchen wurden täglich 10 mg Buscopan intraperitoneal appliziert (60 mg kg). Keines der Versuchstiere überlebte 36 Std. Nur 1mal sahen wir nach 24 Std einen stark erhöhten Blutamylasegehalt. 2 Tiere verstarben innerhalb der ersten 12 Std. Ein direkter Zusammenhang der Injektion mit dem Tode war bei 2 Ratten zu vermuten. Die kurze Überlebenszeit erschwert die Beurteilung der Reaktion auf die Blutamylase.

8. Behandlung mit Novocain intravenös. Im postoperativen Verlauf gaben wir 4 Ratten täglich 0.5 ml einer 1%igen Novocainlösung (0.025 g kg) intraperitoneal. Die Fermententgleisung trat auffallend rasch ein. Bei 3 Tieren war die Blutamylasekonzentration besonders groß. Ein Versuch konnte nicht ausgewertet werden, weil das Tier innerhalb von 12 Std spontan starb. 2 Tiere verstarben während der Fermententgleisung. Nur 1mal fielen die Amylasewerte stufenweise ab.

9. Mit Adrenalin subcutan (0.4 mg kg) führten wir nur einen orientierenden Versuch aus. Der Blutamylaseanstieg war groß, die Werte normalisierten sich am 3. Versuchstag. Das Tier kam 2 Tage später ad exitum.

III. Statistische Berechnungen zur Beeinflussung der Blutamylase während der experimentellen Pankreatitis

Neben der Häufigkeit typischer Veränderungen des Blutamylasegehaltes und seiner Beeinflussung durch therapeutische Maßnahmen versuchten wir, die Wirkungen statistisch zu erfassen. Als statistisches Prüfverfahren benutzten wir die Varianzanalyse nach FISHER (WEBER³³). Um

* Eine Ampulle Supracillin enthält 400000 E Procainpenicillin G krist., 100000 E Penicillin G-Na-krist., 500000 E Dihydrostreptomycin (vgl. Tabelle 1).

zu entscheiden, ob zwischen den Gruppen Unterschiede vorliegen, ein statistisch gesicherter Unterschied anzunehmen war, haben wir die Varianzverhältnisse nach der F-Prüfung ermittelt (Distanz der Varianz zwischen den Gruppen und Varianz innerhalb der Gruppen). Diese

Tabelle 3. Mittelwerte der Blutamylase im Verlauf der akuten experimentellen Pankreatitis bei verschiedenen Behandlungsmassnahmen

Behandlungsmassnahme	Zahl der Versuche	Höchstster Wert		Zahl der Versuche	Niedrigster Wert	
		A K-%	B K-%		C K-%	D K-%
Bayer A 128 i.p.	9	29,0	18,2	5	5,5	8,2
Bayer A 128 i.v.	9	29,5	17,0	4	18,6	11,1
SP 366 i.p.	11	26,4	16,6	4	2,6	10,2
Terramycin i.p.	12	32,0	17,5	11	9,5	8,0
Supracillin s.c.	5	29,0	16,6	5	9,3	7,4
Novocain i.v.	4	32,5	18,4	—	—	—
Kontrollen	24	26,2	15,7	16	7,1	6,4

statistische Prüfung führten wir mit den höchsten und niedrigsten Blutamylasekonzentrationen im Verlaufe der experimentellen Pankreatitis durch. Zur Berechnung konnten nur Ergebnisse von Tieren verwendet werden, die länger als 12 Std lebten, so daß man ausschliessen durfte, daß

Tabelle 4. F-Werte für Blutamylasekonzentration abhängig von den Behandlungsmassnahmen

	Methode A		Methode B	
	P-Wert	F 5%	P-Wert	F 5%
I Maxima der Blutamylase	1,0	< 3,75	0,526	< 3,75
II Minima der Blutamylase	3,81	> 2,46 F 1%	1,0	< 4,46
	3,81	< 3,54		

eine Blutamylaseerhöhung hätte erfolgen können. Tabelle 3 enthält die Mittelwerte für die einzelnen Behandlungsgruppen*.

Vergleicht man die errechneten F-Werte mit den Tabellenwerten für 5 und 1% Signifikanzpunkte (Wiese*) (Tabelle 4), so ergibt sich, daß eine Wirkung der Behandlungsmassnahmen auf das Ausmaß der Fermententgleisung (höchste Blutamylasekonzentration), statistisch unwahrscheinlich ist. Die geringsten Blutamylasekonzentrationen nach der

* Auf die Wiedergabe der Einzelwerte muß aus Raummangel verzichtet werden.

Methode B gemessen, ergaben gleichfalls keine beweisbaren Unterschiede zwischen den Gruppen (Behandlungsmaßnahmen). Für die gleichartigen Werte nach Methode A (Minima des Blutamylasespiegels) bestand zwischen den einzelnen Gruppen des Untersuchungsgutes ein statistisch gesicherter Unterschied mit 1%, Überschreitungswahrscheinlichkeit. Um zu entscheiden, welche Gruppenmittel gesichert voneinander abwichen, haben wir die *t*-Prüfung durchgeführt. Den unterschiedlichen Umfang der einzelnen Gruppen berücksichtigten wir bei der Berechnung der Grenzdifferenz.

$$D = s \cdot \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}} \cdot t. \quad 2$$

Es ergab sich, daß die niedrigsten Blutamylasewerte bei Tieren, mit Bayer A 128 intravenös behandelt, signifikant größer waren, als bei den übrigen Gruppen. Zu der Serie „Terramycin“ bestand nur ein Unterschied mit 95% Wahrscheinlichkeit. Die mit SP 366 behandelten Tiere hatten einen auffallend hohen Blutamylasesturz, der im Mittel mit über 95% Wahrscheinlichkeit größer war, als bei der Gruppe „Terramycin“. Weitere Mittelwertsdifferenzen bestanden nicht.

Diskussion

Die Bewertung therapeutischer Maßnahmen bei der Behandlung der akuten Pankreaserkrankungen stößt auf größte Schwierigkeiten. Beweisende Aussagen sind allein auf statistischer Basis zu erwarten, wenn man von einer vergleichenden, kasuistischen Beurteilung absieht. Da die menschlichen Erkrankungen ein umfassendes, therapeutisches Handeln verlangen, ist nur aus tierexperimentellen Untersuchungen eine Antwort zu erwarten. Wir betonen, daß die vorgelegten Ergebnisse keine Prüfung einzelner Medikamente, sondern Beispiele typischer Behandlungsmaßnahmen darstellen sollen. Direkte Folgerungen für die Humanmedizin dürfen nicht kritiklos gezogen werden. Das benutzte Tiermodell stellt nur *eine* Möglichkeit der experimentellen Pankreatitis dar. Unsere Versuchsanordnung steht von den vielen diskutierten ätiologischen Faktoren der menschlichen Bauchspeicheldrüsenentzündung der sogenannten „Common Channel Theory“ nahe.

Die stoffwechselbedingte akute Äthioninpankreatitis der Ratte (HENNING u. HEINKEL¹⁶) läßt sich durch eine entsprechende Substitutionstherapie verhindern. Dieses Tiermodell schied für die beabsichtigten Untersuchungen aus. Wir wählten aus Gründen der Reproduzierbarkeit die Infusion einer Taurocholsäurelösung in den Pankreasgang (HEINKEL⁸). Der therapeutische Einfluß einzelner Behandlungsmaßnahmen wurde im Vergleich mit den Kontrollversuchen beurteilt. Lagen Meßergebnisse vor, die eine statistische Auswertung gestatteten,

so wurden die Gruppenmittelpunktdifferenzen über eine Varianzanalyse nach dem *F*- bzw. *t*-Test geprüft.

Eine Deutung der Einzelbefunde zur Genese der experimentellen Erkrankung, die Klärung der Letalfaktoren und die Aufdeckung des Mechanismus der Fermententgleisung war nicht Gegenstand dieser Untersuchung. Die Diskussion unserer Ergebnisse kann auch nicht alle Möglichkeiten der pharmako-dynamischen Beeinflussung des Krankheitsbildes berücksichtigen. Weitere Versuche sind zur Vervollständigung erforderlich. Das Tierexperiment bezieht sich weiterhin nicht auf ein isoliertes Organ, sondern auf den Gesamtorganismus. Aus technischen Gründen blieben das Verhalten der Herzleistung, des Blutdruckes, der Körpertemperatur, wie auch die morphologischen und chemischen Veränderungen des Blutes unberücksichtigt. Beachtet wurde die pankreasdiagnostisch wichtige Blutamylase nach verschiedenen Methoden.

Die Morphologie der benutzten tierexperimentellen Pankreas-erkrankung wurde auf S. 159 skizziert. Die Untersuchung des Blutamylasegehaltes bei den Kontrolltieren zeigte, daß im Verlauf der Erkrankung pathologisch erhöhte Werte mit statistischer Sicherheit zu erwarten sind. Beachtet man, daß die aufgestellten Berechnungen mit dem arithmetischen Mittel der Maximal- und Minimalwerte durchgeführt wurden, so bleibt es einer speziellen Auswertung überlassen, welche diagnostische Sicherheit Einzelbestimmungen zukommt. Für die vorliegende Fragestellung können wir herausstellen, daß typische Veränderungen auftreten. Ihre therapeutische Beeinflussbarkeit darf als Hinweis der Wirksamkeit definierter Behandlungsmaßnahmen angesehen werden.

Seit vielen Jahren wird der Zerfall des Pankreasgewebes und die gesteigerte Resorption der Verdauungsfermente in den Mittelpunkt des Geschehens der akuten Pankreatitis gestellt. Die physiologische und pathophysiologische Wirkung der Blutamylase ist noch nicht geklärt. Eine Vermehrung der Blutlipase oder die Verschleppung lipasehaltiger Zellen soll pankreasfern Fettgewebenekrosen verursachen. Für Trypsin und Chymotrypsin konnte tierexperimentell eine kreislaufscheidende Wirkung bewiesen werden (FORELL^{4, 5}, RUSH u. CLIFFTON²⁷, u. a.). Diese Fermente bewirken einen sofortigen Blutdruckabfall, der bis zum Schockzustand führen kann. Als Wirkungsmechanismus ist die Kallikreinogen-Aktivierung zu diskutieren (WERLE, FORELL u. MAIER³⁴). Die aktivierten proteolytischen Fermente schädigen die Capillaren und bedingen durch Steigerung der Permeabilität einen Flüssigkeitsaustritt aus dem Blutgefäßsystem. — Die Folgen sollen frühzeitig nach der Fermententgleisung einsetzen. Man muß daher einen Kreislaufkollaps als Früh-todesursache vermuten. Die Annahme ist berechtigt, da von den Kontrolltieren 44% am 1. Tag und keines am 2. Tag verstarb. Behandlungsmaßnahmen, die proteolytische Fermente inaktivieren, sollten auch in

die „Fermententgleisung“ eingreifen. Für unsere Experimente stand ein Polypeptid aus der Parotis (Bayer A 128) zur Verfügung, das 100 γ kristallisiertes Trypsin zu 95% mit 1 KIE* hemmt.

Es scheint berechtigt, die Amylaseentgleisung als Maß der Pankreasschädigung zu betrachten. Wenn auch der Mechanismus der Fermententgleisung noch nicht geklärt ist, und verschiedene Möglichkeiten existieren (HEINKEL¹²), so müßte eine Wirkung auf einzelne Komponenten (retrograde Impermeabilität, Sekretion gegen einen Gangverschuß, Gewebeerfall und Resorption) am Blutamylasegehalt erkennbar werden. Die Blutamylaseveränderungen entsprachen trotz Behandlung denen der Kontrolltiere.

Die Dosierung von Bayer A 128 wurde bewußt hoch gewählt, um das therapeutische Prinzip der Inaktivierung proteolytischer Fermente voll zur Geltung zu bringen. Umgerechnet auf das Körpergewicht des Menschen betrug die Dosis ca. 50 Ampullen pro die. Die Medikamentenresistenz der weißen Inzuchtratten muß beachtet werden, bevor eine dosisabhängige, ungünstige Wirkung im Tierversuch diskutiert wird. — Versuche mit wechselnden Dosen konnten nicht ausgeführt werden, weil wir eine statistische Prüfung der Ergebnisse anstreben. Unsere Aussagen gelten strenggenommen *nur* für die gewählte Dosierung und die vorliegende definierte Versuchsanordnung.

Die Bedeutung von Spasmolyse und Sekretionshemmung wurde eingangs erwähnt. Während bis vor wenigen Jahren Atropin zur Vagolyse das Mittel der Wahl war, wandte man sich in letzterer Zeit quaternären Ammoniumbasen zu, die Teilwirkung des Atropins potenziert aufwiesen (parasymphatische Ganglienblockade). Wir benutzten in den vorliegenden Untersuchungen das Hyoscin-N-butylbromid (Buscopan), über das HEINKEL¹¹ 1951 eingehend berichtete. Die große Verträglichkeit bei geringsten Nebenerscheinungen** und bereits vorliegende klinische Beobachtungen bei Pankreaserkrankungen^{2, 29} veranlaßten uns, dieses Medikament zu verwenden. Das α -(2,5-Endomethylen- Δ^3 -cyclohexenyl)-mandelsäure- β -dimethylaminoäthyl-estermethylbromat, SP 366, erwies sich als gutes Spasmolyticum. Neben einer möglicherweise ganglienblockierenden Wirkung sahen wir bei geeigneter Dosierung einen typischen Atropineffekt an den Ohrspeicheldrüsen (GRAML⁶).

Mit hochdosierten Buscopangaben fehlte ein therapeutischer Effekt. 50 mg/kg Körpergewicht wurden von gesunden Inzuchtratten intraperitoneal ohne Nebenwirkungen vertragen. Bei 4 operierten Tieren trat

* 1 KIE ist diejenige Menge Kallikrein-Inaktivator, die bei pH 8 nach 2stündigem Stehen bei Zimmertemperatur 2 Kallikrein-Einheiten zur Hälfte inaktiviert.

** Eine Speichelsekretionshemmung ist im Tierexperiment 50mal geringer als beim Atropin (WICK³⁵). Therapeutische Dosen am Menschen bewirkten keine Sekretionseinschränkung der Parotis (GRAML⁶).

kurze Zeit nach der Injektion der Tod ein. Nach Beobachtungen am Menschen (HEINKEL¹¹) darf vermutet werden, daß ein latentes Kreislaufversagen durch die Überdosierung des Medikaments manifest wurde. Bei der weißen Maus beträgt die LD₅₀ subcutan 300 mg/kg, intravenös 20 mg/kg. Wertet man die intraperitoneale Applikation in Anlehnung an die intravenösen Versuche zur Toxizitätsbestimmung, so wurde die bei Mäusen ermittelte LD₅₀ überschritten. Wir haben nach Abschluß der Untersuchung 6 Kontrollversuche mit 1 mg Buscopan/kg Körpergewicht intraperitoneal ausgeführt und fanden eine längere Überlebenszeit der buscopanbehandelten Tiere. Die Blutamylase wurde dagegen nicht beeinflusst.

Ratten mit experimenteller Pankreatitis vertragen 25 mg SP 366/kg Körpergewicht ohne Nebenerscheinungen. Trotz der intensiven Therapie kam es auch bei dieser Gruppe zur typischen Fermententgleisung. Das Maximum trat unter der Behandlung später als bei den Kontrollen auf. SP 366 greift in die vagal ausgelöste Fermententgleisung ein. Ein chemischer Vagusreiz (z. B. β -Cholin) wird durch SP 366 verhindert. Die verspätet einsetzende Fermententgleisung könnte Folge der Amylase-resorption aus zerstörtem Pankreasgewebe sein. Die Frühentgleisung kann durch einen starken Vagusreiz begünstigt sein. — Der Amylasesturz war bei dieser Versuchsgruppe besonders ausgeprägt. Gegenüber den Werten mit Bayer A 128 ließ sich der Unterschied statistisch sichern, zu der Gruppe „Terramycin“ war der Unterschied nur wahrscheinlich. Ob der größere Amylasesturz einen Therapieerfolg darstellt, ist nicht zu entscheiden. Schädigungen des Organismus durch niedrige Blutamylasekonzentrationen sind nicht bekannt. Wertet man allein die Blutamylasekonzentration, so ergeben sich aus dem verstärkten Amylasesturz keine therapeutischen Konsequenzen.

Der Wert einer antibiotischen Behandlung der akuten Pankreasnekrose und akuten Pankreatitis ist nach experimentellen Untersuchungen von PERSKY und Mitarbeitern²⁶, SCHWEINBURG und Mitarbeitern²⁸ und LEWIS u. WANGENSTEEN²³ unbestreitbar. Es werden bis 100% Therapieerfolge bei der akuten experimentellen Pankreatitis des Hundes berichtet. Perorale Aureomycingaben sind wirksamer als Penicillin (PERSKY und Mitarbeiter²⁶). Auch Penicillin und Streptomycin und die Kombination beider Präparate haben einen günstigen Einfluß (LEWIS u. WANGENSTEEN²³). — Mißt man den therapeutischen Effekt am Verhalten der Blutamylase, so war sowohl hinsichtlich des zeitlichen Auftretens der Fermententgleisung als auch der Höhe des Maximums kein Effekt gegenüber den Kontrollversuchen zu beobachten. Diese Aussage ist durch statistische Berechnung belegt. Die gegenseitige Beeinflussung von Antibiotica und Fermenten ist für die stärkeabbauenden Enzyme noch nicht geklärt. Die Untersuchungen von FISCHER, KIMBEL

u. HEINKEL³ zeigten, daß bei chronischer Antibioticagabe der Blutferrmentspiegel sinkt. Die Ursache hierfür wurde weniger in einer direkten Beeinflussung der Fermente, als in der Wirkung auf den Entstehungsvorgang gedeutet.

Wenn für verschiedene Therapiemaßnahmen, selbst in hoher Dosierung, eine Wirkung auf die Pankreasfermententgleisung vermißt wird, so ist diese Feststellung für die Diagnostik akuter Pankreaserkrankungen von besonderer Bedeutung. Der Nachweis pathologischer Fermentwerte im Blut und Urin gilt als sicherstes Zeichen einer Pankreaserkrankung. Eine frühzeitig einsetzende, intensive Therapie wird die Laboratoriumsdiagnostik dieser akuten Erkrankung nur unbedeutend stören. Diese Aussage gewinnt an Bedeutung, wenn man berücksichtigt, daß Fermententgleisungen nur kurzzeitig bestehen. Nach Einleiten der Therapie kann die Kontrolle des Blutamylasespiegels in wenigen Tagen das Krankheitsbild klären helfen.

Zusammenfassung

Bei 118 Inzuchtratten wurde durch Injektion einer 0,25%igen Natriumtaurocholsäurelösung in die Pankreasgänge eine akute experimentelle Pankreatitis erzeugt. Der Effekt verschiedener Behandlungsmaßnahmen wurde über den Vergleich mit 33 Kontrolltieren dieser Serie verfolgt. Es wird die Methodik beschrieben und die Blutamylasekonzentration zur Beurteilung herangezogen. Nach statistischer Prüfung beeinflussen ein Proteinasehemmstoff, Spasmolytica, Antibiotica und Novocain die Fermentkonzentration bei der experimentellen Pankreatitis nicht. Die Fermentdiagnostik akuter Pankreaserkrankungen wird durch die genannten Behandlungsmaßnahmen nicht gestört. Die optimalen therapeutischen Dosen wurden nicht ermittelt.

Literatur

¹ DORSEY, J. M., and J. P. RUZIC: Recognition and management of acute pancreatitis. Arch. Surg. (Chicago) **66**, 769 (1953). — ² ERLSACHER, O., u. H. GEISBERGER: Beitrag zur Buscopantherapie der Pankreopathien. Wien. med. Wschr. **1954**, 793. — ³ FISCHER, W., K. H. KIMBEL u. K. HEINKEL: Unters. über die enterale Antibiose bei der Ratte. X. Mittlg.: Das Verhalten der Aktivität von Lipase und Diastase des Serums unter oralen Chlor- und Oxytetracyclingenaben. Z. ges. exp. Med. **127**, 188—202 (1956). — ⁴ FORELL, M. M.: Zur Frage des Entstehungsmechanismus des Kreislaufkollapses bei der akuten Pankreasnekrose. Gastroenterologia (Basel) **84**, 225 (1955). — ⁵ Untersuchungen über das Kallikreinogen im Serum des gesunden und kranken Menschen und seine Beeinflussung durch die Nebennierenrinde. Schweiz. med. Wschr. **1957**, 103. — ⁶ GRAML, I.: Ruheseekretion des Speichels bei Menschen. Inaug.-Dissertation Erlangen 1958. — ⁷ GROLLMANN, A. I., G. L. BAUM, H. K. MOSS and S. GOODMAN: Acute pancreatitis with particular reference to its frequency and difficulties in diagnosis. Surgery **29**, 163 (1951). — ⁸ HEINKEL, K.: Die Ratte als Versuchstier in der experimentellen Pankreasdiagnostik. Klin.

Wschr. **1953**, 815. — ⁹ Untersuchung über den Wert der Laboratoriumsdiagnostik bei Pankreaserkrankungen. Habilitationsschrift, Erlangen 1958. — ¹⁰ Eine einfache Diastasebestimmung im Urin. Münch. med. Wschr. **1954**, 1235. — ¹¹ Untersuchungen über die pharmakologische Wirkung und klinische Anwendbarkeit des Hyoscin-n-butylbromid (Buscopan) Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr. **11**, 180 (1950). — ¹² Der neueste Stand der Pankreasdiagnostik. Vortr. Bayer. Ärztagung, März 1958, Nürnberg. — ¹³ HEINSEN, H. A.: Die Pankreopathien. Stuttgart: Enke 1953. — ¹⁴ HENNING, N., u. K. HEINKEL: Die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse. In HENNING u. BAUMANN: Lehrbuch der Verdauungskrankheiten. Stuttgart: Thieme 1956. — ¹⁵ Fermentuntersuchungen bei der experimentellen Äthioninpankreatitis. Verh. dtsh. Ges. Verdau.- u. Stoffwechselkr. **16**, 227 (1952). — ¹⁶ Untersuchungen über die Äthioninpankreatitis der Ratte. Z. ges. exp. Med. **120**, 221 (1953). — ¹⁷ HESS, W.: Fragen und Ergebnisse der Pankreaschirurgie. Gastroenterologia (Basel) **78**, 127 (1952). — ¹⁸ Die chirurgische Behandlung der Pankreaserkrankungen. Stuttgart: Enke 1954. — ¹⁹ Fortschritte d. Pankreaschirurgie. Verh. dtsh. Ges. Verdau.- u. Stoffwechselkr. **16**, 179 (1952). — ²⁰ KATSCH, G., u. M. GÜLZOW: Die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse. Hdb. d. Inn. Med. 4. Aufl., Bd. 4, 2. Teil, S. 337. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953. — ²¹ Aktive internistische Therapie der akuten Pankreatitis. Z. klin. Med. **135**, 554 (1939). — ²² KOLLER, S.: Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen. 3. erg. Aufl. Darmstadt: Steinkopff 1953. — ²³ LEWIS, J. F., and O. H. WANGSTEEN: Antibiotics in the treatment of acute hemorrhagic pancreatitis in dogs. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **74**, 453 (1950). — ²⁴ NORDMANN, O.: Neuere Anschauungen über die akute Pankreasnekrose und ihre Behandlung. Arch. klin. Chir. **193**, 370 (1938). — ²⁵ NOER, R. J.: Surgical considerations in the treatment of pancreatitis. Amer. Surg. **23**, 50 (1957). — ²⁶ PERSKY, L., F. B. SCHWEINBURG, S. JACOB and J. FINE: Aureomycin in experimental acute pancreatitis of dogs. Surgery **30**, 652 (1951). — ²⁷ RUSH, B., and E. F. CLIFFTON: Trypsin in acute hemorrhagic pancreatitis: Surgery **31**, 349 (1952). — ²⁸ SCHWEINBURG, F., S. JACOB, L. PERSKY and J. FINE: Further studies on the role of bacteria in death from acute pancreatitis in dogs. Surgery **33**, 367 (1953). — ²⁹ SHINGLETON, W. W., and W. G. ANLYAN: Methanetheline (banthine) bromide in acute pancreatitis. J. Amer. med. Ass. **1951**, 1655. — ³⁰ SHINGLETON, W. W., W. C. ANLYAN and A. K. DAVID: Treatment of experimental acute pancreatitis with banthine. Surgery **31**, 490 (1952). — ³¹ SILER, V. E., and J. H. WULSIN: Consideration of the lethal factors in acute pancreatitis. Arch. Surg. (Chicago) **63**, 496 (1951). — ³² SULLENS, W. E., and M. E. LICHTENSTEIN: Acute pancreatitis, diagnosis and treatment. Ann. Surg. **134**, 853 (1951). — ³³ WEBER, E.: Grundriß der biol. Statistik. Jena: Fischer 1956. — ³⁴ WERLE, E., M. M. FORELL u. L. MAIER: Zum Mechanismus der Blutdruckwirkung des Trypsins. Naturwissenschaften **40**, 627 (1953). — ³⁵ WICK, H.: Pharmakologie des Buscopan. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **213**, 484 (1951). — ³⁶ ZENKER, R.: Akut-bedrohliche Erkrankungen im Bereich der Bauchhöhle (akutes Abdomen). Langenbeck's Arch. klin. Chir. **297**, 630 (1954).

Privat-Dozent Dr. K. HEINKEL, Erlangen, Krankenhausstraße 12,
Medizinische Universitätsklinik

LEBENS LAUF

Ich, Dulmar Garcia de Carvalho, wurde am 17. 9. 1930 in Rio de Janeiro als Sohn des Schneidermeisters Abdul Simas de Carvalho und seiner Ehefrau Maria Garcia de Carvalho geboren.

Meinen Schulunterricht begann ich im Jahre 1938 in Belo Horizonte, Staat Minas Gerais. Im Dezember 1949 beendete ich die 3 Jahre des „Curso Cientifico“. Zur gleichen Zeit erhielt ich ein Diplom für englische Sprache von „University of Cambridge“, England, durch die „British Cultural Brazilian Society of Belo Horizonte“. 1950 immatrikulierte ich mich in der „Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais“, nachdem ich beim Vestibular-Examen unter 360 Kandidaten den 10. Platz erlangt hatte. 1952 wurde ich für 1 Jahr zum Vizepräsident des „Centro de Estudos Medicos Carlos Chagas“ gewählt. Unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Nelo Rangel arbeitete ich als Hilfslehrer an der „Cadeira de Histologia e Embriologia da Faculdade de Medicina“. Im „Diagnostico“ dem Organ des „Diretorio Academico Alfredo Balena da Faculdade de Medicina“ wurde von mir 1953 der Artikel „Hans Elias e a morfologia do Fígado“ veröffentlicht. Die Funktion eines „Interno Efetivo do Servico de Ambulancias do Hospital de Pronto Socorro“ übte ich 1954 aus. 1955 hatte ich den Vorzug, als „Interno Residente da Enfermaria da Cadeira de Terapeutica Clinica da Faculdade de Medicina“ unter Leitung von Herrn Prof. Dr. J. Romeu Cancado, im Hospital Sao Vicente de Paulo, geleitet von Herrn Prof. Dr. Berardo Nunan, zu sein. Daneben arbeitete ich als „Interno Efetivo do Servico de Ambulancias do Hospital de Pronto Socorro“. Am 8. Dezember 1955 bestand ich mein medizinisches Staatsexamen und wurde im Januar 1956 von der Staatsregierung zum Militärarzt ernannt.

Im September 1956 erhielt ich zur gleichen Zeit ein Stipendium für Mount Sinai Hospital, Chicago, und von der Bundesrepublik Deutschland für Erlangen. Ich wählte das Stipendium nach Deutschland.

Meine gastärztliche Tätigkeit an der Medizinischen Klinik Erlangen, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. N. Henning, begann ich am 28. Oktober 1956. Neben der Ausbildung in der Endoskopie, arbeitete ich in einem Forschungslaboratorium unter Leitung von Herrn Dr. K. Heinkel. Die ersten Ergebnisse wurden in der Münchner Medizinischen Wochenschrift 1957 „Experimentelle Untersuchungen zur Reaktion der ‚Desmoidpillen‘ für die sondenlose Magenfunktionsprüfung“ veröffentlicht. Nach der Untersuchung der Diastaseausscheidung mit dem Urin begann ich im Frühjahr 1957 eine tierexperimentelle Arbeit über die Behandlung der akuten Pankreatitis.

Aus familiären und finanziellen Gründen muß ich meinen Studienaufenthalt im Juli 1958 beenden und nach Brasilien zurückkehren.

